

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. September 2003 (18.09.2003)

PCT

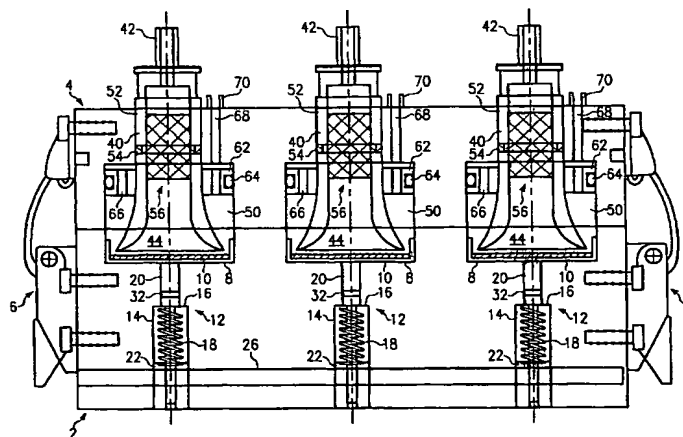
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/076599 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 1/00 (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DURST, Franz
[DE/DE]; Eichenstr. 12, 91094 Langensendelbach (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02711 (74) Anwälte: JACOBY, Georg usw.; Samson & Partner,
Widenmayerstr. 5, 80538 München (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:
14. März 2003 (14.03.2003) (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
- (30) Angaben zur Priorität:
102 11 324.6 14. März 2002 (14.03.2002) DE
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: MOHR, Ulrich [DE/DE]; Muthesiusweg 25,
30559 Hannover (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CULTURE/EXPOSURE DEVICES, KIT FOR ASSEMBLING A DEVICE OF THIS TYPE AND METHOD FOR CULTIVATING AND EXPOSING PROKARYOTES

(54) Bezeichnung: KULTUR/EXPOSITIONSVORRICHTUNGEN, BAUSATZ FÜR DEN ZUSAMMENBAU EINER SOLCHEN SOWIE VERFAHREN ZUR KULTIVIERUNG UND EXPOSITION VON PROKARYONTEN



(57) Abstract: The invention relates to a culture/exposure device for accommodating cultures (72), comprising a system for subjecting the accommodated culture (72) to the action of a gaseous medium. The inventive device also comprises a mechanical flow guide (40) provided with an entry (42) for introducing the gaseous medium into the flow guide (40) and with an exit opening (44) that discharges above the surface of the culture (72). The flow guide (40) forcibly guides the gaseous medium. The invention is characterized in that the inner surface of the exit opening (44) of the flow guide (40) opens in a trumpet-like manner in the direction of flow. In addition, an intake tube (74, 74') having an intake opening (76) for drawing in the gaseous medium is connected to the flow guide (40) and is characterized in that the inner surface of its intake opening (76) opens in a trumpet-like manner counter to the direction of flow. The invention also relates to a kit consisting of two different bases (2; 108) and two different tops (4; 96) that can be combined in any manner to form four different culture/exposure devices.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Kultur/Expositionsvorrichtung zum Aufnehmen von Kulturen (72) mit einer Einrichtung zum Beaufschlagen der aufgenommenen Kultur (72) mit einem gasförmigen Medium, die eine mechanische Strömungsführung (40) mit einem Eingang (42) zum Einleiten des gasförmigen Mediums in die Strömungsführung (40) und einer oberhalb der Oberfläche der Kultur (72) mündenden Ausgangsmündung (44) umfaßt, wobei die Strömungsführung (40) das gasförmige Medium zwangsführt. Sie zeichnet sich dadurch aus, daß die Innenfläche der Ausgangsmündung (44) der Strömungsführung (40) sich in Strömungsrichtung trompetenförmig öffnet. Außerdem ist ein Ansaugstutzen (74, 74') mit einer Ansaugmündung (76) zum Ansaugen des gasförmigen Mediums mit der Strömungsführung (40) verbunden, der sich dadurch auszeichnet, daß die Innenfläche seiner Ansaugmündung (76) sich gegen die Strömungsrichtung trompetenförmig öffnet. Weiterhin ist noch ein Bausatz aus zwei unterschiedlichen Unter- (2; 108) und zwei unterschiedlichen Aufsätzen (4; 96), die beliebig zu vier unterschiedlichen Kultur/Expositions- vorrichtungen kombinierbar sind.

5

10 Kultur/Expositionsvorrichtungen,
 Bausatz für den Zusammenbau einer solchen sowie
Verfahren zur Kultivierung und Exposition von Prokaryonten

Die Erfindung betrifft Kultur/Expositionsvorrichtungen zum
15 Aufnehmen von Kulturen, einen Bausatz zum Zusammenbau solcher Kultur/Expositions-
 vorrichtungen sowie ein Verfahren zum Kultivieren von Prokaryonten.

Aus dem Stand der Technik sind Kultur/Expositions-
20 vorrichtungen bekannt, bei denen eine in einem Kulturgefäß enthal-
 tene Zellkultur innerhalb der Kultur/Expositions-
 vorrichtung mit einem gasförmigen Medium beaufschlagt wird. Als Bei-
 spiel werden hierzu die gattungsgemäßen Druckschriften DE
 100 140 57 des gleichen Anmelders sowie die EP 1174496 ge-
25 nannt.

Die Kultur/Expositions-
 vorrichtung des gleichen Anmelders
 nimmt ein Kulturgefäß zum Aufnehmen von Zellkulturen mit
 einer konisch sich zum Boden verjüngenden Seitenwand auf.
30 Es ist ferner eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Zell-
 kulturen mit einem gasförmigen Medium vorgesehen, mit denen
 die Zellkulturen beispielsweise vorgegebenen schädigenden
 oder therapeutischen Bedingungen ausgesetzt werden können.
 Hierzu werden beispielsweise Gase, Aerosole und/oder parti-
35 kuläre Wirkstoffe unmittelbar mit den Zellkulturen in Kon-
 takt gebracht, wie beispielsweise Tabakrauch auf Lungenzel-
 len. Die Beaufschlagungseinrichtung umfaßt hierzu eine

durchgehend zylinderförmige Strömungsführung, die in das Gefäß bis oberhalb der Oberfläche der Zellkultur derart führt, daß ein Strömungsfluß des gasförmigen Mediums durch diese Strömungsführung hindurch, über die Oberfläche der Zellkultur und durch einen zwischen der Strömungsführung und der Kulturbedälterinnenwand entstehenden Ringspalt hindurch erzeugt wird. Eine solche Strömung wird beispielsweise durch eine Vakuumpumpe erzeugt, die in Strömungsrichtung hinter dem genannten Ringspalt angeordnet ist. Die Strömungsführung ist eingangsseitig beispielsweise mit einem Ansaugstutzen verbunden, mit dem Außenluft, Testgase, usw. angesaugt und über die Zellkulturen geleitet werden kann.

Die genannte EP 1174496 entspricht von der Ausgestaltung der Beaufschlagungseinrichtung im wesentlichen der genannten Druckschrift des gleichen Anmelders. Darüber hinaus beschäftigt sich diese Druckschrift damit, die Dosis der auf der Zellkultur abgelagerten Aerosolpartikel, die vom gasförmigen Medium mitgeführt werden, genauer zu bestimmen. Hierzu werden die Stromlinien der Gasströmung innerhalb der zylinderförmigen Strömungsführung durch eine im gepulsten Laserlicht sichtbar werdende markierte Aerosolpartikel ermittelt. Anschließend wird von den ermittelten hyperbelartigen Stromlinien diejenige Stromlinie ermittelt, die in einem bestimmten Abstand oberhalb der Zellkulturoberfläche entlang streicht und bei der die mitgeführten Aerosole noch auf die Zellkulturoberfläche diffundieren können. Diese Stromlinie wird bis zum Eingang der Strömungsführung zurückverfolgt und es wird ein wirksamer Querschnitt innerhalb dieser Stromlinie mit Bezug auf den Gesamtquerschnitt der Öffnung der Strömungsführung ermittelt, durch alle hindurch strömenden Aerosole auf die Zellkulturoberfläche gelangen können.

Es hat sich jedoch in der Praxis herausgestellt, daß die bisherigen Beaufschlagungseinrichtungen unbefriedigend ar-

beiten, da kein kontinuierlicher Austausch des gasförmigen Mediums oberhalb der Zellkulturoberfläche und auch keine gleichmäßig konzentrierte Beaufschlagung der Zellkulturen gewährleistet werden konnte. Offensichtlich haben sich über
5 der Zellkulturoberfläche stehende "Totzonen" gebildet, in den "verbrauchtes gasförmiges Medium" akkumuliert wurde, innerhalb denen den Zellkulturen also nicht ständig frisches gasförmiges Medium zugeführt werden kann.

10 Auch haben sich beim Ansaugstutzen Probleme ergeben, da beispielsweise das Absaugen von Raumluft über herkömmliche zylinderförmige Ansaugstutzen starken Schwankungen abhängig von der eingestellten Absaugleistung unterworfen war. Damit ließ sich aber keine raumspezifische Absaugung realisieren,
15 sondern lediglich eine unerwünschte von der Absaugungsleistung abhängige Absaugung.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Strömungseigenschaften des über die Oberfläche einer Kultur geleiteten
20 Gasströmung zu optimieren. Ebenfalls liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, die Absaugung von gasförmigem Medium beispielsweise aus einem Außenraum zu verbessern. Schließlich liegt ihr auch die Aufgabe zugrunde, bei der Kultivierung und Exposition von Prokaryonten erweiterte Untersu-
25 chungsmöglichkeiten zu bieten.

Die Erfindung löst diese Aufgabe jeweils mit den Gegenständen der Ansprüche 1, 39, 53, 54 und 55. Bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Unteransprüchen
30 beschrieben.

Nach Anspruch 1 ist eine Kultur/Expositionsvorrichtung zum Aufnehmen von Kulturen geschaffen, mit einer Einrichtung zum Beaufschlagen der aufgenommenen Kultur mit einem gas-
35 förmigen Medium, die eine mechanische Strömungsführung zum Zwangführen des gasförmigen Mediums mit einem Eingang zum

Einleiten des gasförmigen Mediums in die Strömungsführung und einer oberhalb der Oberfläche der Kultur mündenden Ausgangsmündung, die eine sich in Strömungsrichtung trompetenförmig öffnende Innenfläche umfaßt. Der Vorteil dieser 5 trompetenförmig sich öffnenden Ausgangsmündung liegt darin, daß insbesondere schwer zu kontrollierende Ablösezone an deren Mündungskante vermieden werden, die beispielsweise zu in sich geschlossenen Wirbeln und damit Totzonen oberhalb der Kulturoberfläche führen. Mit dieser speziell geformten 10 Ausgangsmündung wird sichergestellt, daß die Strömung des gasförmigen Mediums glatt und ablösefrei über die Kulturoberfläche geführt wird und die Strömung, einschließlich etwaig darin enthaltener Partikel, etc., über der Kulturoberfläche möglichst gleichmäßig verteilt ist.

15

Es sei bemerkt, daß mit dem Begriff "trompetenförmig" nicht nur kreisförmige Öffnungen gemeint sind, sondern auch beispielsweise Öffnungen mit einem länglichen (rechteckigen), quadratischen, mehreckigen (rotationssymmetrischen) oder 20 sonstigem Öffnungsquerschnitt. Entscheidend ist lediglich, daß sich der Öffnungsquerschnitt insgesamt zur Mündungskante hin ständig vergrößert, wobei eine "lineare" Vergrößerung in Form einer kegelstumpffartigen Ausgangsmündung noch nicht den gewünschten Erfolg bringt; erst recht keine 25 "tulpenförmige" Ausgangsmündungen. Außerdem umfaßt der allgemeine Begriff "Kultur" sowohl Zellkulturen (oder allgemeiner Eukaryonten-Kulturen) wie auch Prokaryonten-Kulturen (Bakterienkulturen, etc.).

30 Nach Anspruch 39 ist eine Kultur/Expositionsvorrichtung zum Aufnehmen von Kulturen mit einer Einrichtung zum Beaufschlagen der aufgenommenen Kultur mit einem gasförmigen Medium geschaffen, die einen Ansaugstutzen mit einer Ansaugmündung zum Ansaugen des gasförmigen Mediums und einen Aus- 35 gang aufweist, der mit einer Strömungsführung zum Führen des gasförmigen Mediums bis oberhalb der Oberfläche der

Kultur verbunden ist, wobei die Ansaugmündung des Ansaugstutzens eine sich gegen die Strömungsrichtung trompetenförmig öffnende Innenfläche aufweist. Hier gilt analog das zum Anspruch 1 Ausgeführte, nämlich daß mit der trompetenförmig sich öffnenden Ansaugmündung insbesondere sich oberhalb des Ansaugstutzens bildende Totzonen vermieden werden, aus denen keine frische Außenluft angesaugt wird.

Nach Anspruch 53 ist ein Bausatz für den Zusammenbau einer Kultur/Expositionsvorrichtung geschaffen, der vier Bausatzelemente enthält, nämlich Aufsätze nach Anspruch 21, Aufsätze mit einer Einrichtung zum Beaufschlagen der in einem Kulturbehälter aufgenommenen Kultur mit einem gasförmigen Medium, wobei die Beaufschlagungseinrichtung einen Ansaugstutzen zum Ansaugen des gasförmigen Mediums und eine mit dem Ansaugstutzen verbundene Strömungsführung zum Führen des gasförmigen Mediums bis oberhalb der Oberfläche der Kultur umfaßt, Untersätze nach einem der Ansprüche 24 bis 29, sowie Untersätze nach einem der Ansprüche 30 bis 33. Somit lassen sich prinzipiell vier unterschiedliche Kultur/Expositionsvorrichtungen zusammenstellen, eine erste mit einem Untersatz zum Kultivieren von Zellkulturen (oder allgemeiner von Eukaryonten-Kulturen), der insbesondere eine submerse und basale Ernährung der Zellkulturen mit Nährflüssigkeit erlaubt, zusammen mit einem Aufsatz mit der erfindungsgemäßen Strömungsführung, eine zweite mit dem letztgenannten Untersatz zusammen mit einem Aufsatz mit einer "einfacheren" Strömungsführung (z.B. mit durchgehend zylindrischer Strömungsführung), eine dritte mit einem Untersatz zum Kultivieren von Prokaryonten, insbesondere von Bakterien in einer Petrischale (ohne externe Versorgung mit Nährflüssigkeit), zusammen mit einem Aufsatz mit der erfindungsgemäßen Strömungsführung sowie eine vierte mit dem letztgenannten Untersatz zusammen mit einem Aufsatz mit einer "einfacheren" Strömungsführung.

Nach Anspruch 54 ein Verfahren zum Kultivieren von Prokaryonten unter Verwendung einer Kultur/Expositionsvorrichtung mit einer Aufnahme zum Aufnehmen eines Kulturbehälters mit den zu kultivierenden Prokaryonten sowie einer Einrichtung zum Beaufschlagen der im Kulturbehälter aufgenommenen Prokaryonten mit einem gasförmigen Medium geschaffen, wobei die Beaufschlagungseinrichtung einen Ansaugstutzen zum Ansaugen des gasförmigen Mediums und eine mit dem Ansaugstutzen verbundene Strömungsführung zum Führen des gasförmigen Mediums über die im Kulturbehälter aufgenommenen Prokaryonten umfaßt. Hiermit ist vorteilhaft erstmals ein Kultur/Expositionsverfahren geschaffen, bei dem auch Prokaryonten (z.B. Bakterien, Pilze, usw.) einem vorgegebenem gasförmigen Medium ausgesetzt werden können und deren Reaktion darauf untersucht werden kann. Bislang wurden solche Untersuchungen nur an Eukaryonten (Säugetierzellen) durchgeführt. Prokaryonten, oder spezieller Bakterien wurden nur zusammen mit einem flüssigen Wirkstoff beispielsweise in Agar eingekapselt kultiviert und untersucht. Schließlich betrifft der Anspruch 55 eine Kultur/Expositionsvorrichtung zum Durchführen eines Verfahrens nach Anspruch 54 mit einer Aufnahme zum Aufnehmen eines Kulturbehälters mit den zu kultivierenden Prokaryonten sowie einer Einrichtung zum Beaufschlagen der im Kulturbehälter aufgenommenen Prokaryonten mit einem gasförmigen Medium geschaffen, wobei die Beaufschlagungseinrichtung einen Ansaugstutzen zum Ansaugen des gasförmigen Mediums und eine mit dem Ansaugstutzen verbundene Strömungsführung zum Führen des gasförmigen Mediums über die im Kulturbehälter aufgenommenen Prokaryonten umfaßt.

Die Erfindung sowie weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung werden nunmehr anhand bevorzugter Ausführungsbeispiele mit bezug auf die beigefügte Zeichnung näher erläutert, in der:

- Fig. 1 eine schematischer Längsschnitt durch eine erfindungsgemäße Kultur/Expositions-
vorrichtung mit erfindungsgemäßer Strömungsführung ist,
- 5 Fig. 2 eine schematischer Seitenschnitt durch eine erfindungsgemäße Kultur/Expositions-
vorrichtung mit erfindungsgemäßer Strömungsführung ist,
- Fig. 3 eine schematische Aufsicht auf den Unter-
satz einer erfindungsgemäßen Kultur/Exposi-
10 tionsvorrichtung ist,
- Fig. 4a - c eine Schnittansicht, eine perspektivische
Ansicht von schräg oben bzw. eine perspek-
tivische Ansicht von schräg unten einer er-
findungsgemäßen Strömungsführung ist,
- 15 Fig. 5a und b eine schematische Aufsicht auf bzw. eine
schematische Seitenansicht einer in der er-
findungsgemäßen Kultur/Expositions-
vorrichtung verwendeten Ringblende zum gleichmäßi-
gen Verteilen der Ansaugströmung um die
20 Strömungsführung ist,
- Fig. 6a und b eine schematische Seitenansicht bzw. eine
Aufsicht auf einen in der erfindungsgemäßen
Strömungsführung angeordneten Drallkörper
25 sind,
- Fig. 7 eine schematische Schnittansicht durch die
Anordnung von erfindungsgemäßer Strömungs-
führung und Kulturbehälter mit aufgenomme-
ner Kultur ist,
- 30 Fig. 8a und b eine schematische Schnittansicht eines er-
findungsgemäßen Ansaugstutzens gemäß einem
ersten Ausführungsbeispiel bzw. eine sche-
matische Aufsicht auf einen Bodenbereich
dieses erfindungsgemäßen Ansaugstutzens
35 sind,

- Fig. 9a und b eine schematische Schnittansicht eines erfindungsgemäßen Ansaugstutzens gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel bzw. eine schematische Aufsicht auf einen Bodenbereich dieses erfindungsgemäßen Ansaugstutzens sind,
- Fig. 10 eine perspektivische Schrägansicht eines weiteren Aufsatzes für den erfindungsgemäßen Bausatz zum Zusammenbau einer Kultur/Expositionsvorrichtung ist,
- Fig. 11 eine perspektivische Seitenansicht eines weiteren Untersatzes für die Aufnahme von Zellkulturbehältern mit einer Versorgungseinrichtung zum Versorgen der Zellkulturen mit einem Flüssigmedium ist, der ein Bausatzteil des erfindungsgemäßen Bausatzes zum Zusammenbau einer Kultur/Expositions-
vorrichtung ist, und
- Fig. 12 eine perspektivische Seitenansicht einer aus dem Aufsatz der Fig. 10 und dem Untersatz der Fig. 11 aufgebauten Kultur/Expositions-
vorrichtung ist.

Fig. 1 zeigt ein schematische Längsschnitt durch eine erfindungsgemäße Kultur/Expositionsvorrichtung. Diese hat nahezu Kastenform und ist aus zwei Kastenhälften, einem Untersatz 2 und einem Aufsatz 4 zusammengesetzt. Im zusammengesetzten Zustand können Unter- 2 und Aufsatz 4 über einen Verschuß 6 in Form eines Schnallenmechanismus verschlossen werden. Der Untersatz 2 enthält in dem in Fig. 1 gezeigten Beispiel drei Aufnahmen 8 für die Aufnahme von drei Kulturbehältern 10. Selbstverständlich kann diese Anzahl beliebig gewählt werden. Die Aufnahmen 10 sind zylindrische Ausnehmungen in dem blockförmigen Untersatz 2, was aus der Aufsicht auf den Untersatz in Fig. 3 ersichtlich wird. Auch die Kulturbehälter 10 haben eine kreisrunde Becherform mit

zylindrischen Außenwänden, wobei die Höhe des Bechers etwas niedriger als die Tiefe der zylindrischen Ausnehmungen für die Aufnahmen 8 ist.

5 Zum Entnehmen des Kulturbehälters 10 ist ein Auswurfmechanismus 12 vorgesehen, der besonders deutlich in der Schnittansicht der Fig. 2 ersichtlich wird. Der Auswurfmechanismus umfaßt eine zylindrische Durchgangsbohrung 14, die von der Unterseite des Untersatzes 2 bis in die Aufnahme 8
10 reicht, mit einem - von der Unterseite des Untersatzes 2 her gesehenen - Vorsprung 16, an dem sich eine Rückstellfeder 18 abstützt. In der Durchgangsbohrung 14 ist ein Auswurfbolzen 20 hin- und herbeweglich geführt, dessen Außendurchmesser etwa dem Innendurchmesser der Durchgangsbohrung
15 14 in deren verjüngtem Abschnitt entspricht. Der Auswurfbolzen 20 weist einen zylindrischen Kopf 22 auf, dessen Außendurchmesser dem Innendurchmesser der Durchgangsbohrung 14 in deren erweitertem Abschnitt entspricht. Hiermit ist eine exakte Führung des Auswurfbolzens 20 in der Durchgangsbohrung 14 gewährleistet. An der Unterseite des Kopfes
20 22 greift die Rückstellfeder 18 an, die den Auswurfbolzen 20 somit in Richtung von der Aufnahme 8 weg vorspannt. An der flachen Außenseite des Kopfes 22 greift ein Hebel 24 an, der um eine von der Durchgangsbohrung 14 versetzte
25 Schwenkachse 26 in Längsrichtung des Auswurfbolzens 20 schwenkbar ist. Der Hebel 24 ragt von der Unterseite des Untersatzes 2 in Form eines manuell betätigbaren Griffstückes 28 aus der Kultur/Expositionsvorrichtung hervor. Wie aus Fig. 1 ersichtlich wird, ist für alle drei Auswurfme-
30 chanismen 12 eine gemeinsame Schwenkachse 26 in Form eines in Längsrichtung durch den Untersatz 2 hindurch ragenden Durchgangsbolzen vorgesehen. Dieser Durchgangsbolzen ist im Untersatz 2 festgelegt, während die Hebel 24 um ihn frei schwenkbar angeordnet sind. Somit ragen aus der Längsseite
35 des Untersatzes 2 drei Griffstücke 28 hervor, mit denen die drei Kulturbehälter 10 einzeln manuell ausgeworfen werden

können. Der Hebel 24 weist einen abgerundeten Betätigungsabschnitt 30 auf, der an der Stirnfläche des Kopfes 22 anschlägt. Mit diesem abgerundeten Betätigungsabschnitt 30 wird die Schwenkbewegung des Hebels 24 möglichst reibungsfrei in die Hin- und Herbewegung des Auswurfbolzens 20 übertragen. Der Auswurfbolzen 20 weist in Höhe des verjüngten Abschnitts der Durchgangsbohrung 14 eine Ringdichtung 32 auf, die die Aufnahme 8 vom unteren Abschnitt des Auswurfmechanismus 12 abdichtet. Selbstverständlich ist auch jede andere Art von Auswurfmechanismus möglich, mit der der Kulturbehälter 10 für eine leichtere Entnahme aus seiner Aufnahme 8 ausgeworfen werden kann.

Der Untersatz 2 ist im wesentlichen hohl und bildet um die Aufnahme 8 herum eine flüssigkeitsdichte Kammer 34, in die eine Flüssigkeit zum Temperieren der Aufnahme 8 und damit der im Kulturbehälter 10 aufgenommenen Kultur gefüllt ist. Für die Temperatursteuerung ist ferner ein Flüssigkeitseinlaß 36 und ein Flüssigkeitsablaß 38 (in Fig. 3 ersichtlich) an der Kammer 34 vorgesehen, die mit einem externen Heizkreislauf zum Einstellen der Temperatur der Flüssigkeit in der Kammer 34 verbunden werden können. Es kann selbstverständlich eine alternative Heizeinrichtung um die Aufnahme 8 herum vorgesehen sein, beispielsweise eine Heizwicklung, etc., mit der der Kulturbehälter 10 auf einer vorgegebenen Temperatur aufbewahrt werden kann.

Der Aufsatz 4 umfaßt eine Beaufschlagungseinrichtung zum Beaufschlagen der in dem Kulturbehälter 10 aufgenommenen Kultur mit einem gasförmigen Medium. Das gasförmige Medium kann beispielsweise als reines Gas vorliegen, d.h. alle darin enthaltenen Stoffe, (Atome, Moleküle etc.) befinden sich in der Gasphase, es kann auch als Träger für Fest- und/oder Flüssigstoffe dienen und/oder es kann als Gasgemisch vorliegen (wenn es beispielsweise darum geht, gasförmige Bestandteile auf die Kulturen aufzubringen). Insbeson-

dere können so Aerosole, zerstäubte Flüssigkeiten, kleine Flüssigkeitströpfchen (z.B. Pflanzenschutzmittel als Sprühnebel, etc.) Schwebeteilchen, Feststoffpartikel (z.B. Holzstaub etc.) gasförmige Suspensionen, zerstäubte Suspensionen oder Emulsionen als zu tragende Substanzen in dem Trägergas enthalten sein. Beispielsweise kann die Belastung von Lungenzellen mit Zigarettenrauchpartikeln untersucht werden. Die aufgezählten Stoffe sind nicht abschließend, sondern können je nach Experiment weiter variieren.

10

Die Beaufschlagungseinrichtung umfaßt eine Strömungsführung 40 mit einem Eingang 42 in Form eines Anschlußstutzens und einer Ausgangsmündung 44, die bei auf dem Untersatz 2 aufgesetzten Aufsatz 4 knapp oberhalb der Oberfläche der Kultur im Kulturbedälter 10 mündet. Die Strömungsführung 40 umfaßt einen zylindrischen Führungsabschnitt 46 mit einer zylindrischen Innenbohrung, die stetig in die sich in Strömungsrichtung trompetenförmig öffnende Innenfläche der Ausgangsmündung 44 übergeht. Diese Innenfläche ist in Strömungsrichtung bevorzugt hyperboloidförmig (siehe insbesondere Figuren 4a-c). Die Außenform der Strömungsführung 40 ist von der hyperboloidförmigen Innenfläche unabhängig. Je nach Anwendung (Zusammensetzung des Aerosols, etc.) können besondere Gestaltungen der Mündungskante 48 der Ausgangsmündung 44 vorteilhaft sein (z.B. Abrundungen, möglichst scharfe Kante, etc.). Die Innenfläche der Ausgangsmündung 44 verläuft an der Mündungskante 48 bereits horizontal, d.h. daß die Hyperbel der geschnittenen Innenfläche so ausgebildet ist, daß sie an der Mündungskante 48 eine horizontale Steigerung besitzt. Insgesamt führt der Hyperbelverlauf also vom in den zylindrischen Führungsabschnitt 46 übergehenden vollständig senkrechten Verlauf in den an der Mündungskante 48 vorliegende vollständig horizontalen Verlauf, womit die an der Innenfläche der Strömungsführung 40 anliegende Strömung somit um einen 90° Winkel radial nach außen umgelenkt wird. Diese spezielle Geometrie ermöglicht

eine glatte ablösungsfreie Strömung, die unter anderem die kontinuierliche Zufuhr von frischem gasförmigen Medium auf die Kulturoberfläche sicherstellt. Darüber hinaus ist die Konzentrationsverteilung des Mediums über der zu beaufschlagenden Oberfläche nahezu völlig gleichmäßig.

Die Strömungsführung 40 ist in einer im Aufsatz 4 von dessen Oberseite in einen Innenraum 50 mündenden Durchgangsbohrung 52 reibschlüssig gehalten. In der Außenfläche des zylindrischen Führungsabschnitts 46 ist eine Ringnut 54 zur Aufnahme einer Ringdichtung vorgesehen, die somit zwischen der Außenwand der Strömungsführung 40 und der Innenwand der Durchgangsbohrung 52 den Außenraum der Kultur/Expositions-
vorrichtung gegen den Innenraum 50 luftdicht abdichtet. Die Strömungsführung 40 ist in der Durchgangsbohrung 52 in Längsrichtung verschiebbar, damit der Abstand der Mündungskante 48 zur Oberfläche der in dem Kulturbehälter 10 aufgenommenen Kultur eingestellt werden kann (siehe nähere Diskussion unten).

Der Innenraum 50 bildet im zusammengesetzten Zustand von Unter- 2 und Aufsatz 4 mit der Aufnahme 8 einen geschlossenen Innenraum von zylindrischer Form, wobei der Innenraum 50 und die Aufnahme 8 stoßkantenfrei ineinander übergehen.

Im zylindrischen Führungsabschnitt 46 ist ein in den Fig. 6a und b näher dargestellter Drallkörper 56 reibschlüssig aufgenommen. Der Drallkörper 56 ist ein kurzes zylinderförmiges Formstück, dessen Außendurchmesser dem Innendurchmesser des zylindrischen Führungsabschnitts 46 entspricht und in den drei nebeneinander angeordnete schneckenförmig verlaufende Rillen 58 angeordnet sind. Selbstverständlich ist die Anzahl der nebeneinander angeordneten Rillen 58 beliebig. Die Länge der Rillen 58 bezüglich der Länge des gesamten Drallkörpers 56 ist derart, daß die Rillen 58 im wesentlichen eine halbe Umdrehung um den zylinderförmigen

Drallkörper 56 herum durchführen. Ferner sind die Rillen 58 so dicht nebeneinander angeordnet, daß der dazwischen liegende verbleibende Steg möglichst dünn ist, insgesamt also der Durchflußquerschnitt aller Rillen 58 möglichst groß ist. Zentral an der Oberseite des Drallkörpers 56 ist eine Kegelspitze 60 ausgebildet, deren Außenwandung an ihrer Basis stoßkantenfrei in den Boden der Rillen 58 übergehen. Die Kegelspitze 60 ist gegen die Strömung gerichtet. In diesem Zusammenhang ist der Begriff "stoßkantenfrei" so gewählt, daß zwar ein gegebenenfalls mehr oder weniger scharfer Knick zwischen Außenfläche der Kegelspitze 60 und Innenfläche der Rillen 58 an deren tiefster Stelle vorliegt, jedoch keine Versetzung, an der sich anderenfalls möglicherweise Wirbelablösungen der Strömung einstellen können. In Fig. 6b ist die kreisförmige Basisfläche der Kegelspitze 60 gestrichelt eingezeichnet.

Um den zylindrischen Führungsabschnitt 46 der Strömungsführung 40 ist ferner eine in Längsrichtung verschieblich geführte scheibenförmige Ringblende 62 angeordnet, deren Innendurchmesser dem Außendurchmesser des zylindrischen Führungsabschnitts 46 und deren Außendurchmesser dem Innendurchmesser des Innenraums 50 im Aufsatz 4 entspricht. An der zylinderförmigen Außenwand der Ringblende 62 ist ferner eine Ringnut 64 zur Aufnahme eines Dichtungsringes eingelassen, der die zylindrische Außenwand der Ringblende 62 gegen die Innenwand des Innenraums 50 abdichtet. Wie aus Fig. 5a ersichtlich wird, umfaßt die Ringblende 62 mehrere axial verlaufende Durchgangsbohrungen 66, die den von der Ringblende 62 abgetrennten oberen Raumabschnitt des Innenraums 50 mit dem unteren Raumabschnitt des selben kommunizieren lassen. An der Oberseite des Innenraums 50 ist ferner eine Durchgangsbohrung 68 bis zu einem Anschlußstutzen 70 vorgesehen, an den beispielsweise über eine Schlauchverbindung eine Vakuumpumpe angeschlossen werden kann, die den Innenraum 50 somit unter Unterdruck setzt. Beispielsweise

kann eine Vakuumpumpe für alle drei an der in Fig. 1 gezeigten Kultur/Expositionsvorrichtung über einen entsprechenden Schlauchverteiler angeschlossen sein. Die Ringblende 62 dient nunmehr der gleichmäßig rotationssymmetrischen Verteilung des Unterdrucks und der sich hierdurch einstellenden Strömung um die gesamte Außenfläche der Strömungsführung 40 herum, um die aufgrund der Anordnung der Durchgangsbohrung 66 bezüglich der Strömungsführung 40 fehlende Rotationssymmetrie auszugleichen (siehe auch Figuren 5a und b). Außerdem können unterschiedliche Ringblenden 62 pro Strömungsführung 40 vorgesehen sein, die sich in der Dimensionierung ihrer Durchgangsbohrungen 66 unterscheiden. Je nach einzustellendem Unterdruck in der Strömungsführung 40 wird eine entsprechende Ringblende 62 ausgewählt und über die Strömungsführung 40 geschoben.

Fig. 7 zeigt eine schematische Schnittansicht durch die Strömungsführung 40 und den Behälter 10 zum Erläutern der Einstellung des Abstandes zwischen der Mündungskante 48 und der Oberfläche einer im Behälter 10 aufgenommenen Kultur 72. Der Abstand der Ausgangsmündung 44 zur Oberfläche der Kultur 72 wird derart eingestellt, daß der Durchflußquerschnitt Q_2 des Ringspaltes zwischen der Mündungskante 48 und der Oberfläche der Kultur 72 kleiner als der Durchflußquerschnitt Q_1 im zylindrischen Führungsabschnitt 46 der Strömungsführung 40 ist. Mit dieser Maßnahme wird die Strömung über der Oberfläche der Kultur 72 beschleunigt, was wiederum die Entstehung von Wibelablösegebieten vermeidet. In der Regel liegt der Abstand der Mündungskante 48 von der Oberfläche der Kultur 72 im Millimeterbereich, beispielsweise 1 mm. Ein solcher Mindestabstand ist auch deshalb erforderlich, da die Oberfläche der Kultur 72 stellenweise uneben sein kann. Als weitere Maßnahme ist vorgesehen, das Verhältnis des Innendurchmessers von Behälter 10 und Außendurchmesser der Ausgangsmündung 44 an der Mündungskante 48 derart zu dimensionieren, daß der Durch-

flußquerschnitt Q3 des Ringspalts zwischen Mündungskante 48 und Innenwand des Behälters 10 ebenfalls größer als der zuvor genannte Durchflußquerschnitt Q1 ist. Insgesamt sind der Höhe der Strömungsführung 40 - abgesehen von der Ausbildung der Hyperboloidform der Ausgangsmündung 44 - keine Höhenbeschränkungen auferlegt. Selbstverständlich kann der zylindrische Führungsabschnitt 46 auch weggelassen werden, der Eingang 42 also direkt in die hyperboloidförmige Ausgangsmündung 44 einleiten. Der Durchmesser der Ausgangsmündung 44 an ihrer Mündungskante 48 wird bei Einhaltung des genannten Verhältnisses Q3/Q1 vor allem von der Größe des Kulturbehälters bestimmt, der ein in der Praxis häufig verwendeter Standardbehälter sein kann.

Der Abstand der Mündungskante 48 von der Oberfläche der Kultur 72 kann entweder dadurch eingestellt werden, daß in die Aufnahme 8 vor Einsetzen des Kulturbehälters 10 mit Kultur 72 ein Einstellplättchen mit bekannter Dicke gelegt wird und die Strömungsführung 40 bei geschlossenem Unter- und Aufsatz 4 solange gegen die Reibschlußkraft nach unten gedrückt wird, bis die Mündungskante 48 auf dem Einstellplättchen aufliegt. Anschließend kann die Kultur/Expositions Vorrichtung geöffnet werden, das Einstellplättchen entnommen werden und an dessen Stelle der Kulturbehälter 10 mit der aufgenommenen Kultur 72 eingesetzt werden. Alternativ ist im Deckenbereich des Aufsatzes 4 eine Einstelleinrichtung zum manuellen oder automatischen Verstellen des Abstandes vorgesehen. Die manuelle Einstelleinrichtung kann beispielsweise ein Schneckentrieb mit Rändelschraube als manuelles Betätigungselement sein, wobei der Schneckentrieb zwischen dem Aufsatz 4 und der Strömungsführung 40 wirkt. Im anderen Fall können auch Einstellmarkierungen an dem aus dem Aufsatz 4 hervorstehenden Ende der Strömungsführung vorgesehen sein, mit dem ein oder mehrere verschiedene Abstände eingestellt werden können. Anstelle der reibschlüssigen Verbindung zwischen Strömungsführung 40 und Aufsatz 4

kann auch eine Schraubverbindung vorgesehen sein, so daß der Abstand durch Verdrehen der Strömungsführung 40 gegen den Aufsatz 4 eingestellt werden kann.

5 Zum Temperieren des gasförmigen Mediums kann eine Heizwicklung um die Strömungsführung 40 vorgesehen sein, die mit einer entsprechenden Heizeinrichtung zum Steuern der Temperatur verbunden ist. Alternativ kann die Strömungsführung 40 aus einem korrosionsbeständigen Metall (vorzugsweise Ti-
10 tan) ausgebildet oder zumindest von diesem ummantelt sein, an das ebenfalls ein Strom zum Erwärmen angelegt werden kann. Weiterhin kann entweder zwischen Eingang 42 der Strömungsführung 40 und einem damit verbundenen Ansaugstutzen oder zwischen den Anschlußstutzen 70 und die Vakuumpumpe
15 ein Volumendurchflußmesser oder Massendurchflußmesser mit einem gekoppelten Stellventil geschaltet sein. Hiermit können beispielsweise die Durchflußmengen des gasförmigen Mediums durch die einzelnen Strömungsführungen 40 individuell eingestellt werden.

20

In den Fig. 8a und b bzw. 9a und b sind zwei alternative Ausgestaltungen eines erfindungsgemäßen Ansaugstutzens 74 bzw. 74' dargestellt, der mit den Eingängen 42 der mehreren Strömungsführungen 40 verbunden sein kann. Die Ansaugstutzen 74 bzw. 74' sind im Prinzip ähnlich wie die Strömungsführung 40 aufgebaut, d.h. sie umfassen eine Ansaugmündung
25 76 mit einer sich gegen die Strömungsrichtung trompetenförmig öffnenden Innenfläche. Die Innenfläche hat insbesondere in Strömungsrichtung eine Hyperboloidform. Ferner schließt sich an diese Innenfläche ein zylindrischer Führungsabschnitt 78 mit einer zylindrischen Innenfläche an. Die Ansaugmündung 76 in Hyperboloidform kann - anders als in den Fig. 8a und 9a gezeigt - sich bevorzugt auch soweit öffnen, daß die Mündungskante 80 einen horizontalen Verlauf hat,
30 somit also wiederum eine Strömungsumlenkung der an der Ansaugmündung 76 anliegenden Strömung um 90° von der Horizon-

talen in die Vertikale stattfindet. Über die Öffnung der Ansaugmündung 76 ist ein grobporiger Schaumstoff 82 gespannt, der eine gleichmäßige Strömung in die Ansaugmündung 76 selbst bei Zug oder Turbulenzen in der Raumluft sicherstellt und Störungen dämpft, ohne daß er beispielsweise Rauchpartikel oder andere partikuläre Feststoffe bzw. Flüssigstoffe herausfiltert. Er verhindert somit insbesondere, daß seitlich auf den Ansaugstutzen 74, 74' auftreffende Strömungen den eigentlichen Strömungsfluß in die Ansaugmündung 76 hinein stören. Anstelle des aufgespannten Schaumstoffes 82 kann auch ein entsprechend grobmaschiges Gitter in der Ansaugmündung 76 vorgesehen sein oder irgend ein anderes Mittel, das auf den Mündungsbereich der Ansaugmündung 76 treffende Querströmungen dämpft.

15

Der in den Fig. 8a und b gezeigte Ansaugstutzen 74 weist im Bodenbereich seines zylindrischen Führungsabschnitts 78 radial nach außen gerichtete Anschlußstutzen 84 für den Anschluß von Leitungen zu den einzelnen Eingängen 42 der Strömungsführungen 40 auf. Wie in Fig. 8b ersichtlich, sind die radial vom Führungsabschnitt 78 abstehenden Anschlußstutzen 84 rotationssymmetrisch um dessen Außenwand angeordnet. In dem gezeigten Beispiel sind vier um 90° versetzt angeordnete Anschlußstutzen 84 vorgesehen. Selbstverständlich kann auch eine andere Anzahl an Anschlußstutzen 84, beispielsweise acht, vorgesehen sein. Um Strömungswechselwirkungen der vier sich gegenüberliegenden Anschlußstutzen 84 innerhalb des Führungsabschnitts 78 zu vermeiden, sind darin in deren Höhe Trennwände 86 symmetrisch am Bodenbereich des Führungsabschnitts 78 angeordnet. Sie reichen vom geschlossenen Boden des Führungsabschnitts 78 etwa zweimal so hoch wie die Öffnungen der gleich hoch, nahe dem Boden angeordneten Anschlußstutzen 84. Insgesamt bilden die vier Trennwände 86 vier viertelkreisförmige Kammern. Das Verhältnis von Länge zu Durchmesser des Führungsabschnitts 78 liegt in etwa in der Größenordnung von 2, wobei die Länge

35

der geradlinigen radial abstehenden Anschlußstutzen 84 in etwa dem Durchmesser des Führungsabschnitts 78 entspricht. Der Durchmesser der Anschlußstutzen 84 ist in etwa um den Faktor 10 kleiner als die Länge des Führungsabschnitts 78 und die Höhe der Trennwände 86 beträgt in etwa das dreifache des Durchmessers des Anschlußstutzens 84.

Die in den Fig. 9a und b gezeigte alternative Ausführungsform des Anschlußstutzens 74' weist vier vom Boden des Führungsabschnitts 78 in Längsrichtung abstehende Anschlußstutzen 88 auf, die über entsprechend geformte Übergangsabschnitte 90 und 92 in den Führungsabschnitt 78 mit zylindrischer Innenfläche übergehen. Wie aus den Fig. 9a und b ersichtlich wird, sind die Übergangsabschnitte 90 und 92 zu den Anschlußstutzen 88 nicht rotationssymmetrisch ausgebildet, im Gegensatz zur Anordnung der Anschlußstutzen 88 bezüglich des Bodens des Führungsabschnitts 78. Daher wurden entsprechende Trennwände 94 zum Aufteilen des durch den Führungsabschnitt 78 fließenden Volumenstroms in gleiche Teile auf die vier Anschlußstutzen 88 vorgesehen. Diese umfassen zwei Trennwände 94, welche eine zentrale Verbindungslinie zwischen den beiden Übergangsabschnitten 92 in etwa auf in drei gleiche Strecken aufteilen, und dabei senkrecht zur genannten Verbindungslinie stehen, sowie eine Trennwand 94 entlang der genannten Verbindungslinie, die zwischen den beiden erst genannten Trennwänden 94 angeordnet ist und die Übergangsabschnitte 90 im zylindrischen Führungsabschnitt 80 voneinander trennt. Bei diesem Ansaugstutzen 74' beträgt das Verhältnis von Höhe zu Durchmesser des Führungsabschnitts 78 in etwa fünf, das Verhältnis der Durchmesser von Führungsabschnitt 78 und von Ansaugstutzen 88 etwa vier und das Verhältnis von Höhe der Trennwände 94 (die genannten drei Trennwände sind gleich hoch) zu Höhe des Führungsabschnitts 78 etwa sieben.

Selbstverständlich kann sich ein solcher Ansaugstutzen 74 auch unmittelbar an eine Strömungsführung 40 anschließen, d.h. ohne die Verbindung über seinen Anschlußstutzen 84, die Verbindungsleitung und den Eingang 42 der Strömungsführung 40. Der zylindrische Führungsabschnitt 78 des Ansaugstutzens 74 kann somit direkt bei gleichem Durchmesser in den zylindrischen Führungsabschnitt 46 der Strömungsführung 40 übergehen, oder es kann sogar die trompetenförmige sich öffnende Ansaugmündung 76 des Ansaugstutzens 74 unmittelbar in die trompetenförmig sich öffnende Ausgangsmündung 44 der Strömungsführung 40 übergehen. Der Ansaugstutzen 74, 74' kann entweder in der Außenluft positioniert sein, oder in einem entsprechenden Raum, dem die von dem gasförmigen Medium mitzuführenden Bestandteile künstlich zugegeben werden (beispielsweise werden Flüssigkeitsströpfchen über entsprechende Flüssigkeitsdüsen in den Raum gesprüht, oder es werden Feststoffe über eine Öffnung in den Raum geblasen, ein Rauchroboter erzeugt Tabakrauch im Raum, etc.).

Nachfolgend werden weitere Bestandteile in Form von Auf- und Untersätzen eines Bausatzes für eine Kultur/Expositions-
vorrichtung beschrieben, welche in Kombination mit den vorstehend beschriebenen Unter- 2 und Aufsätzen 4 im Bausatz kombiniert werden können. So zeigt Fig. 10 einen Aufsatz 96 mit einer vereinfachten Beaufschlagungseinrichtung zum Beaufschlagen von Kulturen mit einem gasförmigen Medium, die drei im wesentlichen becherförmige Ausnehmungen mit rotationssymmetrischer Innenfläche als Strömungsführungen 98 zum Führen des gasförmigen Mediums bis oberhalb der Oberfläche der Kultur umfaßt. Die Strömungsführungen 98 haben in Höhe ihrer Mündungskante ein zylindrisches Innenprofil, daß abgerundet in einen flachen Bodenbereich übergeht. Von beiden Längsseiten des Aufsatzes 96 ragen Anschlußstutzen 100 und 102 durch den Aufsatz 96 hindurch in die Strömungsführungen 98 und dienen als Zu- und Ablauf für das gasförmige Medium in die Strömungsführungen 98. Das gasförmige

mige Medium gelangt somit beispielsweise über einen als Zu-
lauf fungierenden Anschlußstutzen 102 (der beispielsweise
mit dem erfindungsgemäßen Ansaugstutzen 74, 74' verbunden
ist) an einer Seitenwand in die Strömungsführung 98 und
5 wird an der gegenüberliegenden Seitenwand der Strömungsfüh-
rung 98 über den als Ablauf fungierenden Anschlußstutzen
100 (der beispielsweise mit einer Vakuumpumpe verbunden
sein kann) aus der Strömungsführung 98 abgesaugt. Hierbei
handelt es sich um eine in strömungstechnischer Hinsicht
10 gesehen einfacher gestalteten Strömungsführung 98, die
nicht die gleiche zeitlich und räumlich homogene Verteilung
des gasförmigen Mediums über der Gesamtfläche der Ausgangs-
mündung der Strömungsführung 98 hat. Ferner umfaßt der als
flüssigkeitsdichter Hohlkörper ausgebildete Aufsatz 96 noch
15 einen Zu- 104 und Ablauf 106 für eine Heizflüssigkeit, mit
der die Strömungsführungen 98 und damit das gasförmige Me-
dium oberhalb der Kultur temperiert werden können.

Fig. 11 zeigt einen weiteren Untersatz 108, der für die
20 Aufnahme von Kulturbedältern mit darin enthaltenen Zellkul-
turen (allgemeiner Eukaryonten) ausgebildet ist. Hierzu
enthält der Aufsatz 108 drei Aufnahmen 110 für die Aufnahme
von drei Kulturbedältern 112 (z.B. Transwell-Inserts), in
denen die Zellkulturen aufgenommen sind. An dieser Stelle
25 wird auf das deutsche Patent 198 017 63 verwiesen, das eine
Kulturvorrichtung zum Kultivieren von Zellkulturen offen-
bart. Die Offenbarung dieses Patentcs wird hiermit durch
Bezugnahme vollinhaltlich in die vorliegende Anmeldung mit
aufgenommen.

30

Diese Kulturbedälter 112 (Transwell-Inserts) haben bei-
spielsweise eine becherartige Form mit kreisförmigen Quer-
schnitt, wobei sich der Durchmesser von der Becheröffnung
bis zum Becherboden konisch verjüngt. Der Becherboden be-
steht aus einem porösen Kunststoffmaterial, z.B. aus Polye-
35 thylenrephthalat. Das Zellkulturinsert stellt eine flüssig-

keitsdurchlässige Tragstruktur für eine Membran dar, die je nach Erfordernis der zu kultivierenden Zellen aus unterschiedlichen Kunststoffmaterialien hergestellt sein kann, z.B. ebenfalls aus Polyethylenterephthaltat. Die Membran trägt dabei die Zellkultur.

Die Aufnahmen 112 sind in ihrem Bodenbereich mit einem gemeinsamen Leitungssystem 114 verbunden, das wiederum in zwei Anschlußstutzen 116 verzweigt, an die eine Flüssigkeitspegel-Steuereinheit angeschlossen ist, mit der die Zellkulturen in den Kulturbehältern 112 mit Flüssignährstoff versorgt werden können (z.B. eine pulsmäßige Steuerung von Zufuhr und Abfuhr der Nährflüssigkeit). Die nicht näher dargestellte Steuereinheit steuert das Niveau des Flüssigmediums innerhalb der Kulturbehälter 112. Damit können beispielsweise die Zellkulturen innerhalb der Kulturbehälter 112 periodisch abwechselnd basal und submers ernährt werden, indem der Flüssigkeitspegel der Nährflüssigkeit entsprechend oberhalb oder unterhalb der Oberfläche der Zellkulturen eingestellt wird. Für weitere Details bezüglich der Pulssteuerung und Niveauregelung des flüssigen Mediums innerhalb des Kulturbehälters 112 wird ebenfalls auf die oben genannte Patentanmeldung verwiesen. Der Untersatz 108 ist wiederum als flüssigkeitsdichter Hohlkörper ausgebildet, mit einem Flüssigkeitszulauf 118 und einem Flüssigkeitsablauf 120, über die eine temperierbare Flüssigkeit zum Temperieren der im Kulturbehälter 112 aufgenommenen Zellkulturen durch den Untersatz 108 geleitet werden kann. Die Aufnahmen 110 bzw. Kulturbehälter 112 sind dabei ebenfalls flüssigkeitsdicht gegen den genannten Innenraum abgedichtet.

Fig. 12 zeigt eine Variante einer zusammenbaubaren Kultur/Expositionsvorrichtung, bei der der Untersatz 108 der Fig. 11 mit dem Aufsatz 96 der Fig. 10 kombiniert ist. Der Bausatz ist so gestaltet, daß auch die Unter- 2 und Aufsät-

ze 4 entsprechend mit den Unter- 108 und Aufsätzen 96 beliebig kombinierbar sind, je nach dem, welche Kulturen untersucht werden sollen (für Zellkulturen wird bevorzugt der Untersatz 108 verwendet, für Prokaryonten-Kulturen wird bevorzugt der Untersatz 2 verwendet, wobei diese Kulturen dann zwecks Ernährung in einer geeigneten Substanz, z.B. Agar in den Kulturbehältern gehalten werden) und ob eine zeitlich und räumlich möglichst homogene Verteilung des zu beaufschlagenden gasförmigen Mediums Voraussetzung für die Untersuchung ist (falls dies untersuchungskritisch ist, wird der Aufsatz 4 mit der erfindungsgemäßen Strömungsführung verwendet, wenn dies weniger untersuchungskritisch ist, wird bevorzugt der Aufsatz 98 verwendet).

Insgesamt kann die Kultur/Expositionsvorrichtung so ausgebildet sein, daß sie auf einer automatischen Bestückungsstraße durch Roboter mit den entsprechenden Kulturbehältern 10 bzw. 112 und den darin aufgenommenen Kulturen (Eukaryonten- oder Prokaryonten-Kulturen) bestückt werden kann. Hierzu ist beispielsweise anstelle des in Fig. 1 gezeigten Verschlusses 6 in Form eines Schnallenmechanismus ein robotertauglicher Verschuß vorgesehen, mit dem Unter- 2, 108 und Aufsatz 4, 96 durch einen Roboter leicht geöffnet und geschlossen werden können. Ferner sind an den Kulturbehältern 10 bzw. 112 beispielsweise Mittel vorgesehen (Magnete, Einkerbungen, Rastnasen, etc.), mit denen ein Roboterarm die Kulturbehälter 10 bzw. 112 leicht innerhalb der Aufnahmen 8 bzw. 110 greifen und herausnehmen kann bzw. entsprechend dort einsetzen kann. Schließlich ist die Kultur/Expositionseinrichtung insgesamt so ausgebildet, daß sie in einer Spülstation, nachdem beispielsweise alle Kulturbehälter 10 bzw. 112 entnommen wurden, leicht gespült werden kann. Es werden also möglichst Kanten und sonstige schwer zugängliche Zwischenräume, die in Kontakt mit dem zu beaufschlagenden gasförmigen Medium und den Kulturen gelangen, vermieden.

Insbesondere können erfindungsgemäß mit der in Fig. 1 gezeigten Kultur/Expositionsvorrichtung (wobei der Aufsatz 4 durch den Aufsatz 96 ausgewechselt werden kann, wenn eine

5 entsprechend homogene Strömungsverteilung nicht erforderlich ist) Prokaryonten (z.B. Bakterien, Pilze, usw.) kultiviert und mit einem gasförmigen Medium beaufschlagt werden, was völlig neuartige Untersuchungsmöglichkeiten mit dieser Art von Kulturen eröffnet. Bislang wurden solche Untersu-

10 chungen nur an Zellkulturen durchgeführt. So läßt sich beispielsweise der Ames-Test, der bislang nur mit Flüssigwirkstoffen (die zusammen mit den Bakterien in Agar eingekapselt wurden) durchgeführt wurde, auf mit dem gasförmigen Medium mitgeführte Wirkstoffe (das gasförmige Medium selbst

15 oder darin enthaltene Flüssig- und/oder Feststoffe) erweitern (die Bakterien werden ggf. nur noch mit ihren Nährsubstanzen in Agar eingekapselt und der Wirkstoff strömt über die eingekapselten Bakterien).

20 Der Volumenstrom des beaufschlagenden gasförmigen Mediums wird bei solchen Untersuchungen gewöhnlich auf folgende Werte eingestellt, etwa 80 ml/Minute, etwa 50 ml/Minute, etwa 10 ml/Minute, so daß die Strömung innerhalb der Strömungsführungen im Bereich niedriger Reynoldszahlen liegt

25 und als schleichende Strömung klassifiziert werden kann. Zudem werden beispielsweise bei Untersuchungen der Auswirkungen von Tabakrauch auf Lungenzellen Rauch/Luft-Mischungsverhältnisse von 1:5 bis 1:10 eingestellt, und diese Luft/Rauch-Mischung bei einer Temperatur von etwa 35°

30 Celsius gehalten (beispielsweise durch die entsprechenden Heizmittel um die Strömungsführungen 40 bzw. 98). Von dem in der Luft mitgeführten Rauch werden erfahrungsgemäß etwa 1% von den Lungenzellen gebunden.

Ansprüche:

1. Kultur/Expositionsvorrichtung zum Aufnehmen von Kultu-
ren (72) mit einer Einrichtung zum Beaufschlagen der
5 aufgenommenen Kultur (72) mit einem gasförmigen Medi-
um, die eine mechanische Strömungsführung (40) mit ei-
nem Eingang (42) zum Einleiten des gasförmigen Mediums
in die Strömungsführung (40) und einer oberhalb der
Oberfläche der Kultur (72) mündenden Ausgangsmündung
10 (44) umfaßt, wobei die Strömungsführung (40) das gas-
förmige Medium zwangsführt, dadurch gekennzeichnet,
daß die Innenfläche der Ausgangsmündung (44) der Strö-
mungsführung (40) sich in Strömungsrichtung trompeten-
förmig öffnet.
- 15 2. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 1, bei der
die Innenfläche der Strömungsführung (40) quer zur
Strömungsrichtung rotationssymmetrisch ist.
- 20 3. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2,
bei der die Innenfläche der Ausgangsmündung (44) der
Strömungsführung (40) in Strömungsrichtung hyperbo-
loidförmig ist.
- 25 4. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorherge-
henden Ansprüche, bei der die Beaufschlagungseinrich-
tung einen stromauf der Ausgangsmündung (44) angeord-
neten Drallkörper (56) umfaßt, der dem durch die Strö-
mungsführung (40) strömenden gasförmigen Medium einen
30 Drall verleiht.
5. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 4, bei der
der Drallkörper (56) wenigstens einen schneckenförmig
verlaufenden Führungskanal (58) aufweist.

6. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Strömungsführung (40) zwischen ihrem Eingang (42) und ihrer Ausgangsmündung (44) einen Führungsabschnitt (46) mit zylindrischer Innenfläche aufweist.
7. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 6, bei der der Drallkörper (56) eine zylindrische Außenform mit den eingelassenen Führungskanälen (58) aufweist, der im zylindrischen Führungsabschnitt (46) der Strömungsführung (40) aufgenommen ist.
8. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 7, bei der der Drallkörper (56) einen stromauf liegenden, gegen die Strömungsrichtung gerichteten kegelförmigen Körper (60) aufweist, dessen Außenfläche an seiner Basis stoßkantenfrei in die eingelassenen Führungskanäle (58) übergeht.
9. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der Abstand der Ausgangsmündung (44) zur Oberfläche der Kultur (72) derart eingestellt ist, daß der Durchflußquerschnitt (Q2) des Ringspalts zwischen Mündungskante (48) der Strömungsführung (40) und Oberfläche der Kultur (72) kleiner als der Durchflußquerschnitt (Q1) in der Strömungsführung (40) stromauf der sich trompetenförmig öffnenden Ausgangsmündung (44) ist.
10. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 9, mit einer Einstelleinrichtung zum Verstellen des Abstandes.
11. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 10, bei der die Einstelleinrichtung eine manuell betätigbare Einstellschraube mit Einstellgetriebe ist.

12. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, mit einem schalenförmigen Kulturbehälter (10; 112) zur Aufnahme von Kulturen (72), wobei das Verhältnis zwischen Innendurchmesser des Kulturbehälters (10) in Höhe der Mündungskante (48) der Ausgangsmündung (44) und Außendurchmesser der Ausgangsmündung (44) derart dimensioniert ist, daß der Durchflußquerschnitt (Q3) des Ringspalts zwischen Mündungskante (48) und Innenwand des Kulturbehälters (10; 112) größer als der Durchflußquerschnitt (Q1) des Ringspalts in der Strömungsführung (40) stromauf der sich trompetenförmig öffnenden Ausgangsmündung (44) ist.
13. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die einen Innenraum (8) zur Aufnahme des Kulturbehälters (10; 112) mit der Kultur (72) mit einem die Strömungsführung (40) tragenden ersten Raumbereich (50) und einem den Kulturbehälter (10; 112) tragenden zweiten Raumbereich (8) umfaßt, wobei die Strömungsführung (40) durch einen zentralen Abschnitt (52) des oberen Raumbereichs (50) in den Innenraum (8, 50) ragt und im verbleibenden Abschnitt des oberen Raumbereichs (50) eine Vakuumöffnung (68) vorgesehen ist, die mit einem Mittel zum Erzeugen eines Vakuums verbunden ist.
14. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 13, bei der Strömungsführung (40), Kulturbehälter (10) und Innenraum (8, 50) rotationssymmetrisch ausgebildet sind.
15. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 13 oder 14, bei der die Beaufschlagungseinrichtung eine luftdicht zwischen Innenwand des Innenraums (8, 50) und Außenwand der Strömungsführung (40) angeordnete Ringblende (62) mit rotationssymmetrisch verteilten Luftdurchlässen (66) umfaßt.

16. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 15, bei der über die Dimensionierung der Luftdurchlässe (66) der Ringblende (62) der Unterdruck in der Beaufschlagungseinrichtung kalibriert wird.
17. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Beaufschlagungseinrichtung einen Volumen- und/oder Massendurchflußmesser umfaßt.
18. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 17, bei der die Beaufschlagungseinrichtung ein mit dem Volumen- und/oder Massendurchflußmesser verbundenes Stellventil umfaßt.
19. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Beaufschlagungseinrichtung mit einer Heizeinrichtung zum Temperieren des zuzuführenden gasförmigen Mediums ausgestattet sind.
20. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 19, bei der die Heizeinrichtung an der Wand der Strömungsführung (40) angeordnete Heizmittel umfaßt.
21. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die zweiteilig aus einem den Kulturbehälter (10; 112) aufnehmenden Untersatz (2; 108) und einem die Beaufschlagungseinrichtung aufnehmenden Aufsatz (4) aufgebaut ist und durch Trennen von Untersatz (2; 108) und Aufsatz (4) Zugriff auf den Kulturbehälter (10; 112) gewährt.
22. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die zur Aufnahme mehrerer Kulturbehälter (10; 112) ausgestaltet ist, wobei die Beauf-

- schlagungseinrichtung je eine Strömungsführung (40)
pro Kulturbehälter (10; 112) umfaßt, deren Eingänge
(42) mit einem gemeinsamen Ansaugstutzen zum Einleiten
des gasförmigen Mediums in die Beaufschlagungseinrich-
5 tung verbunden sind.
23. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 21 oder
22, soweit rückbezogen auf einen der Ansprüche 13 bis
20, bei der der Innenraum (8, 50) durch je einen Teil-
10 raum im Auf- (4) und Untersatz (2; 108) gebildet ist.
24. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorherge-
henden Ansprüche, bei der der Kulturbehälter (10) zur
Aufnahme von Prokaryonten-Kulturen ausgebildet ist,
15 und der Untersatz (2) entsprechend zur Aufnahme dieses
Kulturbehälters (10) ausgebildet ist.
25. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 24, bei
der der Untersatz (2) eine Heizeinrichtung (36, 38)
20 zum Temperieren des Kulturbehälters (10) umfaßt.
26. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 25, bei
der der Untersatz (2) eine Flüssigkeitskammer zur Auf-
nahme einer Heizflüssigkeit bildet, wobei der Teilraum
25 (8) zur Aufnahme des Kulturbehälters (10) von der
Heizflüssigkeit umspült ist.
27. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorherge-
henden Ansprüche, die eine Auswurfeinrichtung (12) zum
30 Auswerfen der Kulturbehälter (10) umfaßt.
28. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 27, soweit
rückbezogen auf Anspruch 23, bei der die Auswurfein-
richtung eine durch den Boden des Teilraums (8) ragen-
35 de und an den Boden des dort aufgenommenen Kulturbe-

hälters (10) anstoßende Ausstoßstange (20) umfaßt, die von außerhalb des Untersatzes (2) betätigbar ist.

- 5 29. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 28, bei der jedem Teilraum (8) zur Aufnahme eines Kulturbehälters (10) eine Ausstoßstange (20) zugeordnet ist, die getrennt voneinander betätigbar sind.
- 10 30. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der Kulturbehälter (112) zur Aufnahme von Zellkulturen ausgebildet ist, und der Untersatz (108) entsprechend zur Aufnahme dieses Kulturbehälters (112) ausgebildet ist.
- 15 31. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 30, bei der der Untersatz (108) eine Versorgungseinheit zum Versorgen der Zellkultur im Kulturbehälter (112) mit einem flüssigen Medium umfaßt.
- 20 32. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 31, bei der die Versorgungseinheit zum wahlweisen submersen oder basalen Versorgen der Zellkultur mit dem flüssigen Medium ausgebildet ist.
- 25 33. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 31 oder 32, bei der die Versorgungseinheit ein Heizmittel (118, 120) zum Temperieren des flüssigen Mediums aufweist.
- 30 34. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 21, bei der Auf- (4) und Untersatz (2) derart ausgebildet sind, daß ein Aufsatz (4) mit der Beaufschlagungseinrichtung nach Anspruch 21 sowohl in Verbindung mit einem Untersatz (2) nach einem der Ansprüche 24 bis 29 als auch in Verbindung mit einem Untersatz (108) nach
35 einem der Ansprüche 30 bis 33 verwendet werden kann.

35. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die robotertauglich ausgebildet ist.
- 5 36. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 35, soweit rückbezogen auf einen der Ansprüche 21 bis 34, bei der am Unter- (2; 108) und am Aufsatz (4) Mittel vorgesehen sind, die einem Roboter das Öffnen von Unter- (2; 108) und Aufsatz (4) ermöglichen.
- 10 37. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 35 oder 36, bei der am Kulturbehälter (10; 112) Mittel vorgesehen sind, die einem Roboter das Entnehmen des Kulturbehälters (10) aus und das Einsetzen in den Unter-
- 15 satz (2) ermöglichen.
38. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der vorgehenden Ansprüche, deren Aufbau so konzipiert ist, daß sie zum automatischen Ausspülen in einer Spülstation geeignet ist.
- 20 39. Kultur/Expositionsvorrichtung zum Aufnehmen von Kulturen mit einer Einrichtung zum Beaufschlagen der aufgenommenen Kultur (72) mit einem gasförmigen Medium, die einen Ansaugstutzen (74, 74') mit einer Ansaugmündung (76) zum Ansaugen des gasförmigen Mediums und einem
- 25 Ausgang (84; 88) aufweist, der mit einer Strömungsführung zum Führen des gasförmigen Mediums bis oberhalb der Oberfläche der Kultur (72) verbunden ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Innenfläche der Ansaugmündung (76) des Ansaugstutzens (74; 74') sich gegen die Strömungsrichtung trompetenförmig öffnet.
- 30 40. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 39, bei der die Innenfläche des Ansaugstutzens (74; 74') quer zur Strömungsrichtung rotationssymmetrisch ist.
- 35

41. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 39 oder 40, bei der die Innenfläche der Ansaugmündung (76) des Ansaugstutzens (74; 74') gegen die Strömungsrichtung hyperboloidförmig ist.
42. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 39 bis 41, bei der der Ansaugstutzen (74; 74') zwischen seiner trompetenförmig sich öffnenden Ansaugmündung (76) und seinem Ausgang einen Führungsabschnitt (78) mit zylindrischer Innenfläche aufweist.
43. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 39 bis 42, bei der die Ansaugmündung (76) mit einer gasdurchlässigen Abdeckung (82) abgedeckt ist.
44. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 43, bei der die Abdeckung (82) ein hochporöser Schaumstoff ist.
45. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 39 bis 44, bei der der Ausgang (84; 88) des Ansaugstutzens (74; 74') eine Verzweigung zu mehreren Strömungsführungen umfaßt.
46. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 42 bis 45, bei der die Verzweigung am stromab gelegenen Ende des Führungsabschnitt (78) mit zylindrischer Innenfläche angeordnet ist.
47. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 46, bei der die Verzweigung radial von der Außenwand des Führungsabschnitts (78) mit zylindrischer Innenfläche abstehende Anschlußstutzen (84) aufweist.

48. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 47, bei der die Anschlußstutzen (84) rotationssymmetrisch um die Außenwand des Führungsabschnitts mit zylindrischer Innenfläche (78) verteilt sind.
- 5
49. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 46, bei der die Verzweigung in Längsrichtung vom Führungsabschnitt (78) mit zylindrischer Innenfläche von dessen Bodenbereich abstehende Anschlußstutzen (88) aufweist.
- 10
50. Kultur/Expositionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 46 bis 49, bei der innerhalb des Führungsabschnitts (78) mit zylindrischer Innenfläche in dessen Längsrichtung verlaufende, von dessen Boden bis über die
- 15
- Höhe der Anschlußstutzen (84; 88) verlaufende Trennwände (86; 94) angeordnet sind, welche getrennte Ansaugräume für jeden Anschlußstutzen (84; 88) bilden.
51. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 50, soweit
- 20
- rückbezogen auf den Anspruch 49, bei der die von den Trennwänden (86; 94) gebildeten Ansaugräume derart dimensioniert sind, daß das Ansaugvolumen in alle Ansaugstutzen (84; 88) bei gleicher Ansaugleistung in etwa gleich groß ist.
- 25
52. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 50, soweit rückbezogen auf den Anspruch 48, bei der die von den Trennwänden (86) gebildeten Ansaugräume im Führungsabschnitt (78) mit zylindrischer Innenfläche rotations-
- 30
- symmetrisch angeordnet sind und gleich groß dimensioniert sind.
53. Bausatz für den Zusammenbau einer Kultur/Expositions-
- 35
- vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, der aus folgende vier Bausatzelemente enthält:
- Aufsätze (4) nach einem der Ansprüche 21 bis 52,

- 5 - Aufsätze (96) mit einer Einrichtung zum Beaufschlagen der in einem Kulturbehälter (10; 112) aufgenommenen Kultur (72) mit einem gasförmigen Medium, wobei die Beaufschlagungseinrichtung einen Ansaugstutzen zum Ansaugen des gasförmigen Mediums und eine mit dem Ansaugstutzen verbundene Strömungsführung (98) zum Führen des gasförmigen Mediums bis oberhalb der Oberfläche der Kultur (72) umfaßt,
- 10 - Untersätze (2) nach einem der Ansprüche 24 bis 29, sowie
- Untersätze (108) nach einem der Ansprüche 30 bis 33.

- 15 54. Verfahren zur Kultivierung und Exposition von Prokaryonten unter Verwendung einer Kultur/Expositions-
 vorrichtung mit einer Aufnahme (8) zum Aufnehmen eines Kulturbehälters (10) mit den zu kultivierenden Pro-
 karyonten sowie einer Einrichtung zum Beaufschlagen
20 der im Kulturbehälter aufgenommenen Prokaryonten mit einem gasförmigen Medium, wobei die Beaufschlagungs-
 einrichtung einen Ansaugstutzen zum Ansaugen des gasförmigen Mediums und eine mit dem Ansaugstutzen ver-
 bundene Strömungsführung (40; 98) zum Führen des gasförmigen Mediums über die im Kulturbehälter (10; 112)
25 aufgenommenen Prokaryonten umfaßt.

- 55. Kultur/Expositionsvorrichtung zum Durchführen eines Verfahrens nach Anspruch 55, mit einer Aufnahme (8)
30 zum Aufnehmen eines Kulturbehälters (10) mit den zu kultivierenden Prokaryonten sowie einer Einrichtung
 zum Beaufschlagen der im Kulturbehälter aufgenommenen Prokaryonten mit einem gasförmigen Medium, wobei die
 Beaufschlagungseinrichtung einen Ansaugstutzen zum An-
35 saugen des gasförmigen Mediums und eine mit dem Ansaugstutzen verbundene Strömungsführung (40; 98) zum

Führen des gasförmigen Mediums über die im Kulturbehälter (10; 112) aufgenommenen Prokaryonten umfaßt.

- 5 56. Kultur/Expositionsvorrichtung nach Anspruch 55, die einen nach einem der Ansprüche 24 bis 29 ausgebildeten Untersatz (2) zur Aufnahme der Kulturbehälter (10) umfaßt.

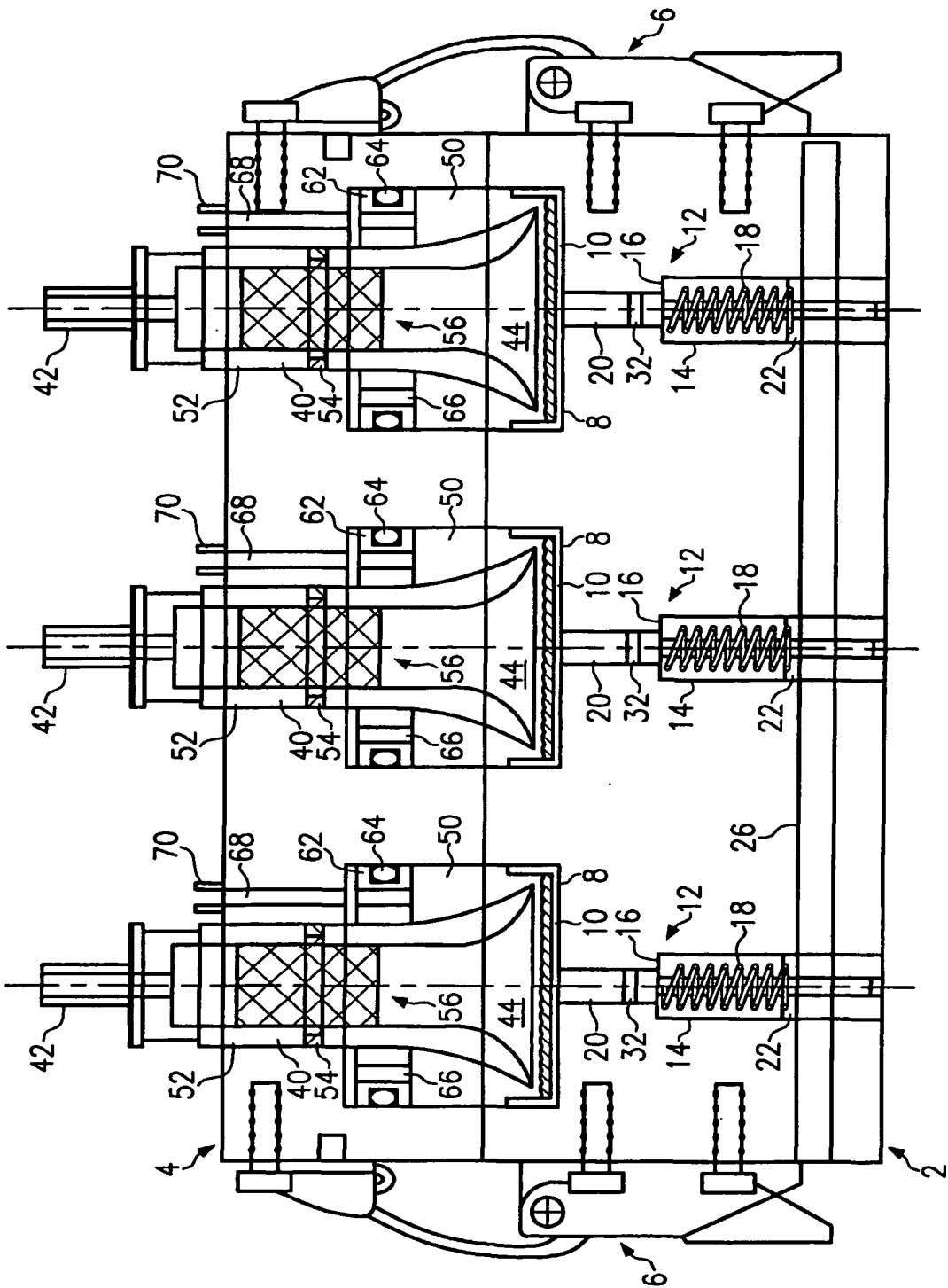


FIG.1

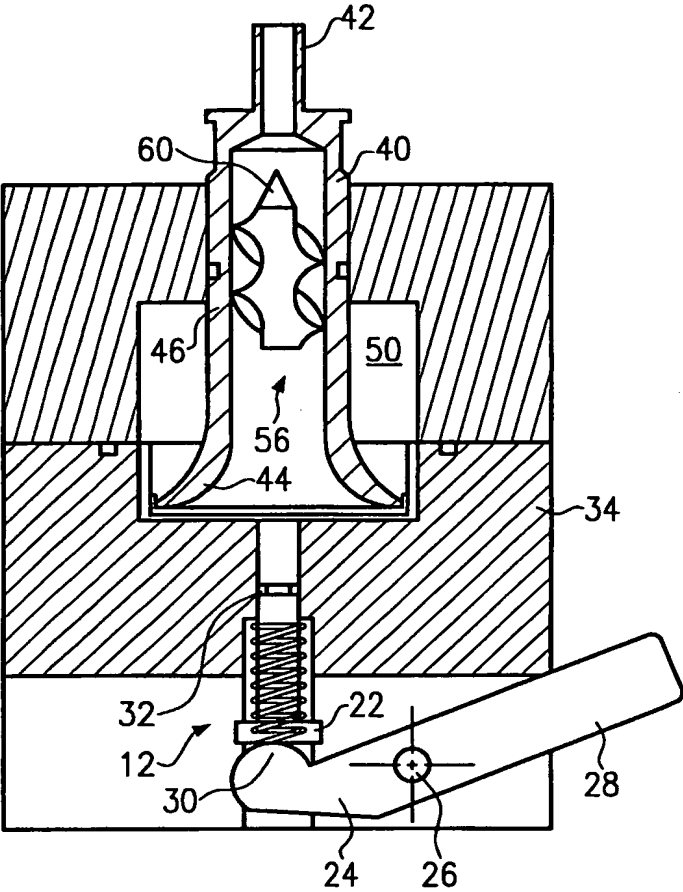


FIG. 2

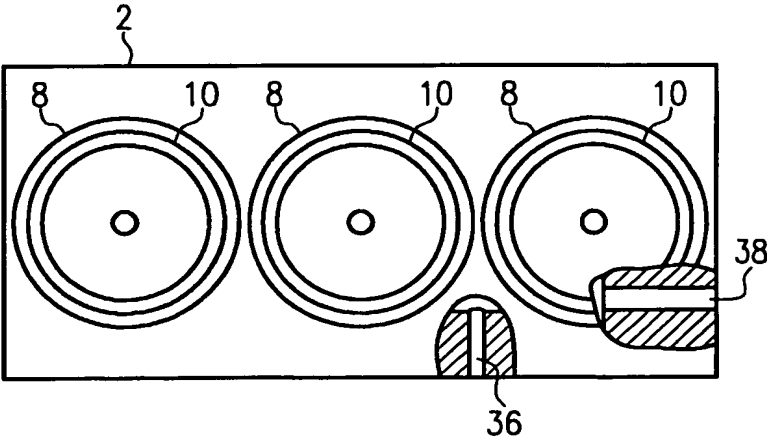


FIG. 3

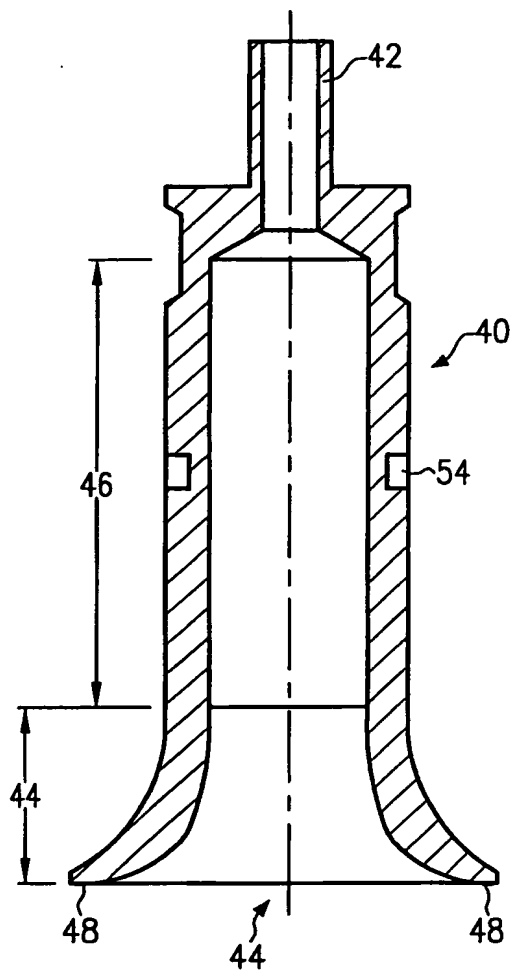


FIG. 4a

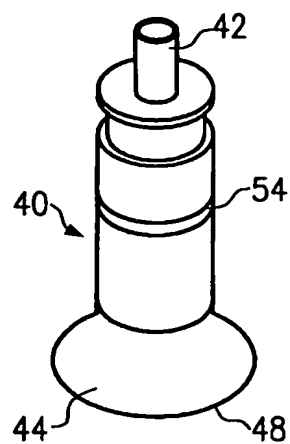


FIG. 4b

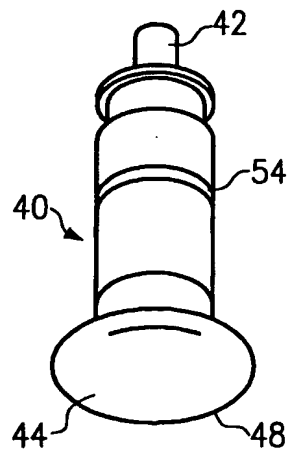


FIG. 4c

4/9

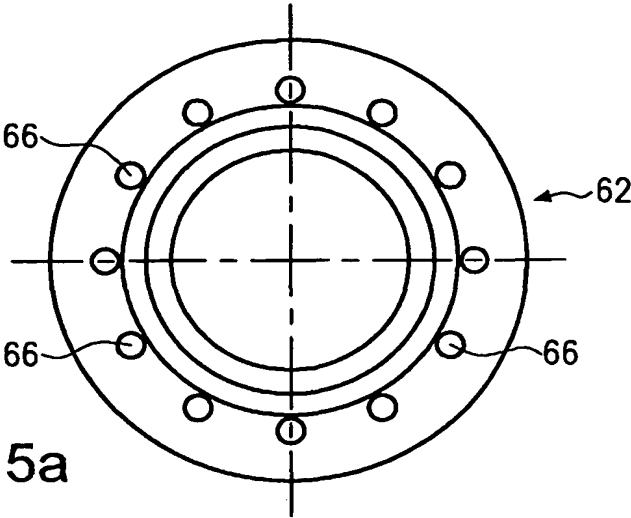


FIG. 5a

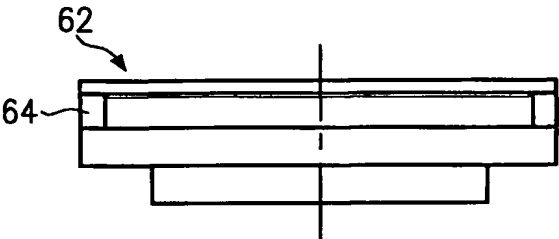


FIG. 5b

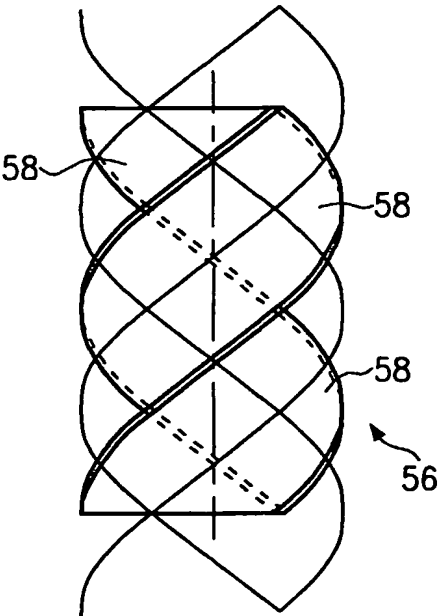


FIG. 6a

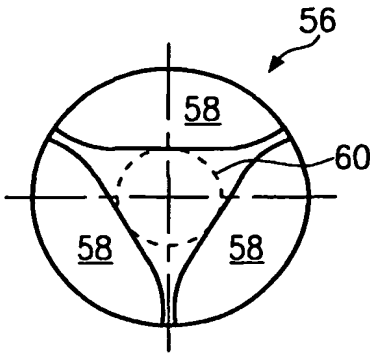


FIG. 6b

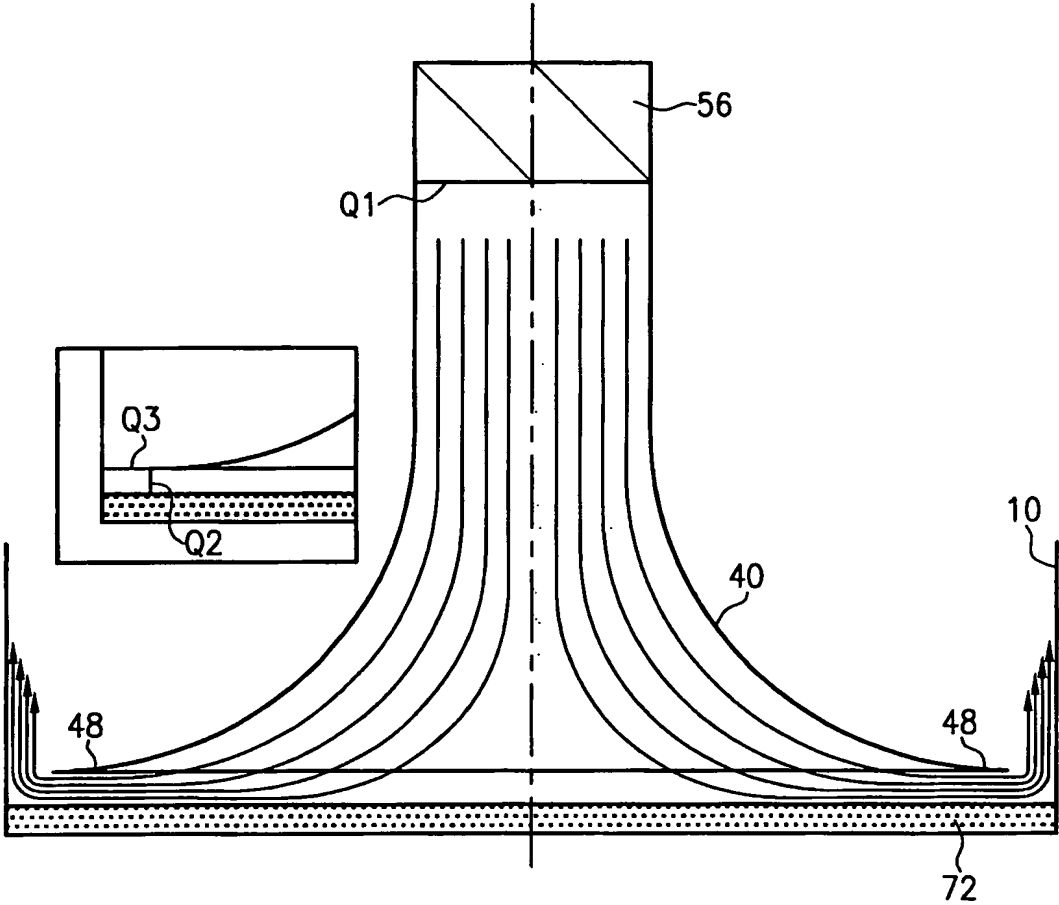


FIG.7

6/9

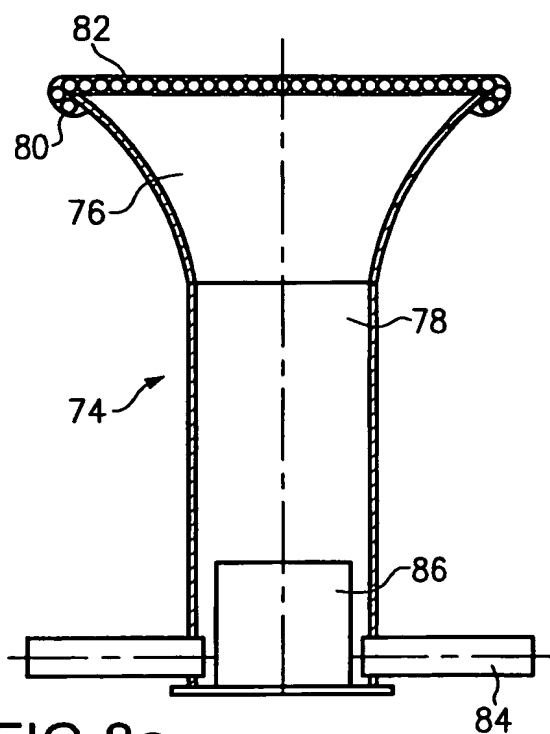


FIG. 8a

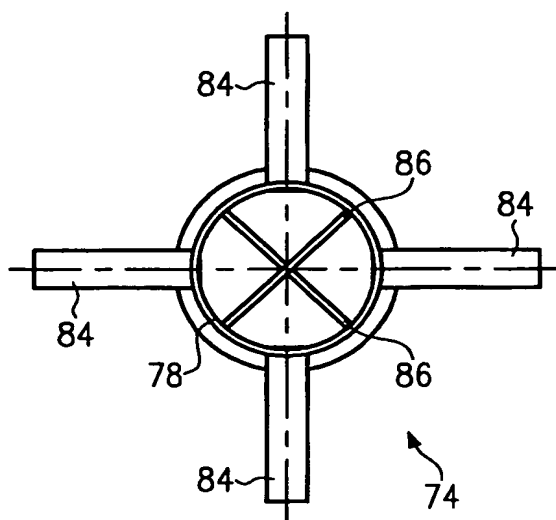


FIG. 8b

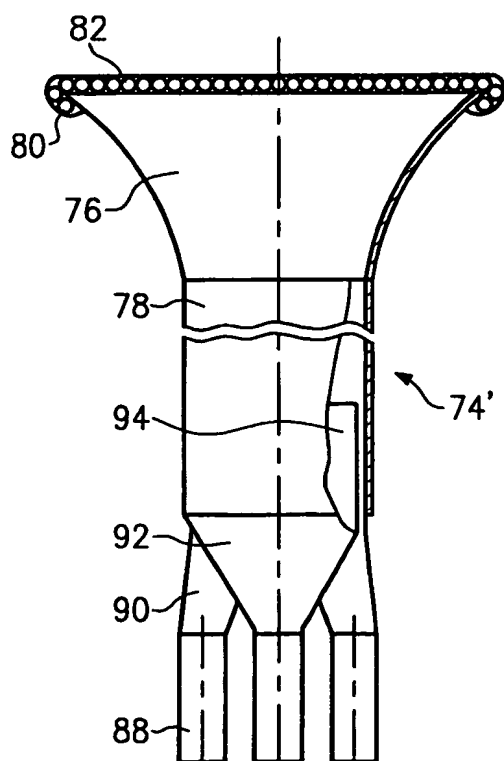


FIG. 9a

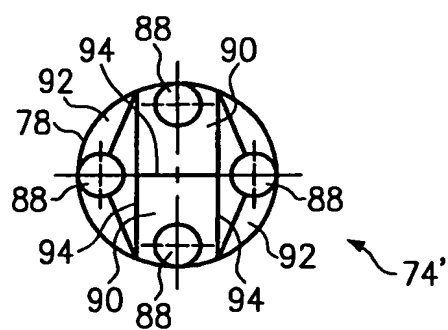


FIG. 9b

7/9

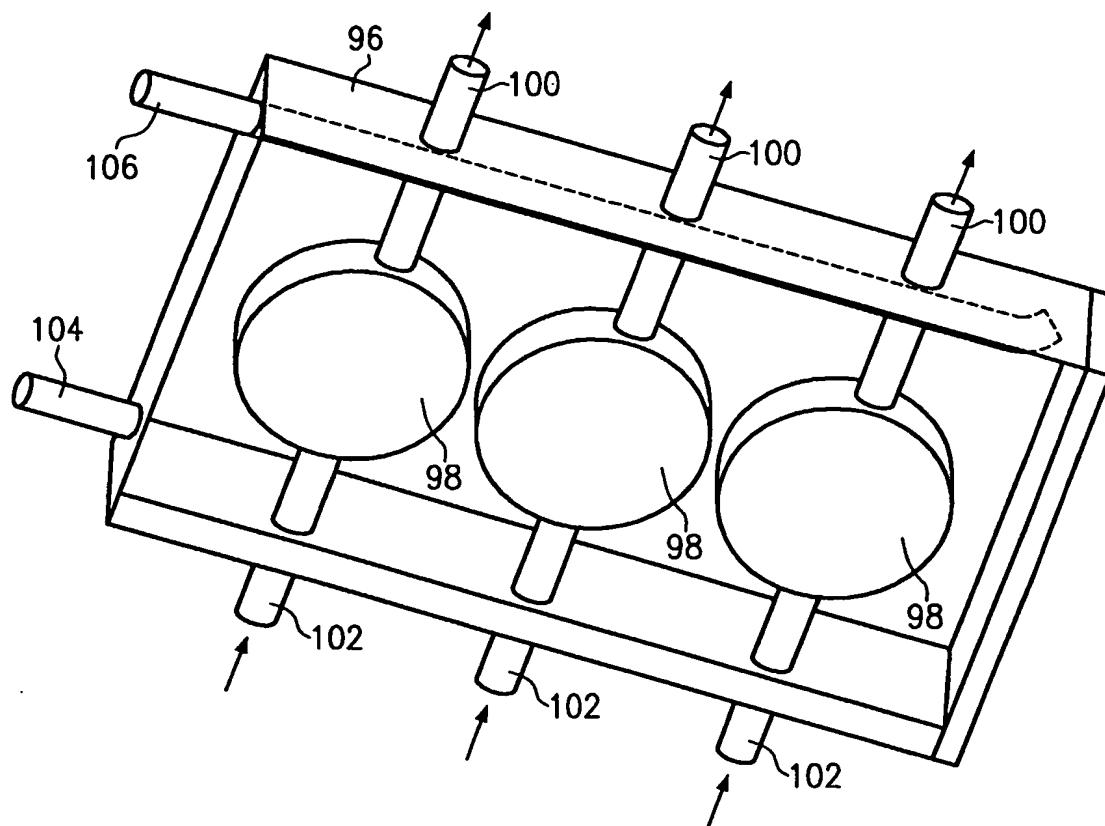


FIG. 10

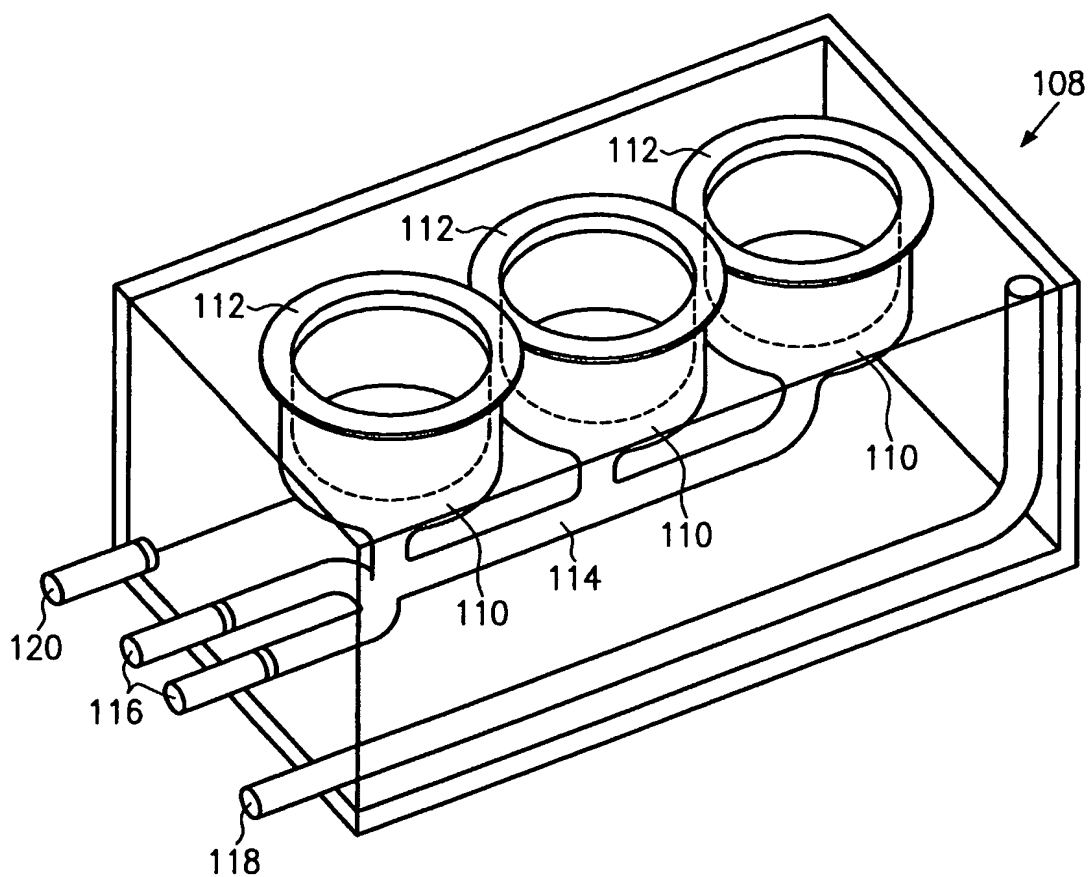


FIG.11

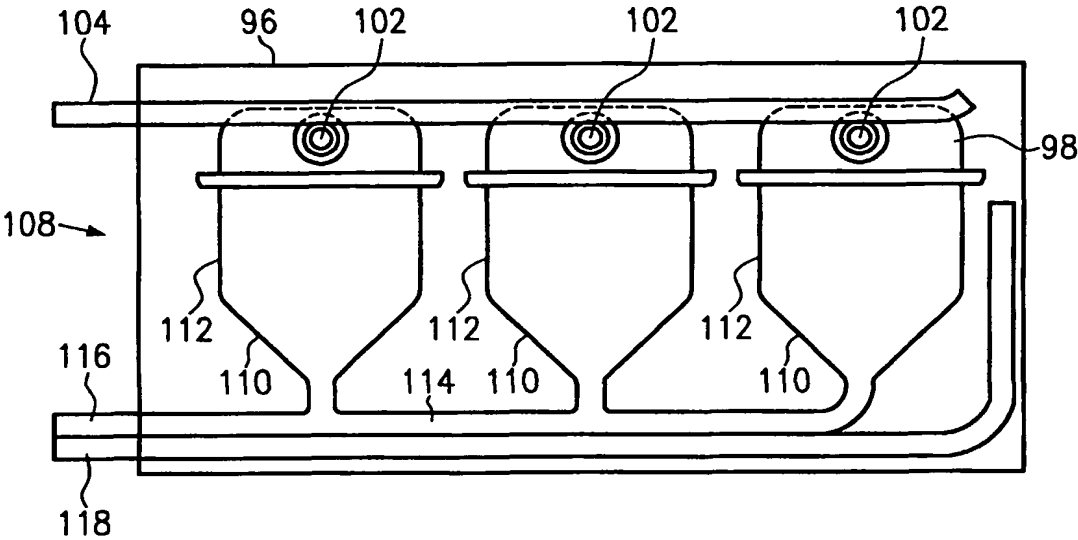


FIG.12

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.